

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平9-500300

(43) 公表日 平成9年(1997)1月14日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	
A 6 1 M 11/00		9271-4C	A 6 1 M 11/00	A
A 6 1 K 9/12		7329-4C	A 6 1 K 9/12	L
B 6 5 D 83/38		9356-4H	C 0 9 K 3/10	Z
C 0 9 K 3/10		9049-4H		J
	3/30	9267-4F	B 0 5 B 9/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 37 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平7-504558
(86) (22) 出願日 平成6年(1994)6月17日
(85) 翻訳文提出日 平成8年(1996)1月12日
(86) 国際出願番号 PCT/US94/06900
(87) 国際公開番号 WO95/02651
(87) 国際公開日 平成7年(1995)1月26日
(31) 優先権主張番号 08/092,001
(32) 優先日 1993年7月15日
(33) 優先権主張国 米国 (US)
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, CA, JP

(71) 出願人 ミネソタ マイニング アンド マニユファクチャリング カンパニー
アメリカ合衆国, ミネソタ 55133-3427, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 33427, スリーエム センター (番地なし)
(72) 発明者 クウォン, オーセウン
アメリカ合衆国, ミネソタ 55133-3427, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 33427 (番地なし)
(74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外3名)

(54) 【発明の名称】 エアロゾル配給器具で使用するシール

(57) 【要約】

ケーシング部材、弁棒及びダイヤフラムを含んで成るエアロゾル配給器具である。このダイヤフラムはエチレン-プロピレン-ジエンゴム ("EPDM") で作られ、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン或いは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパンに露呈されたときに寸法変化に対して安定している。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

1. 弁棒、ダイヤフラム開孔を規定する壁を有するダイヤフラム及びケーシング開孔を規定する壁を有するケーシング部材を含んで成るエアロゾルを配給するための器具であって、弁棒はダイヤフラム開孔とケーシング開孔とを貫通し且つダイヤフラム開孔と摺動可能に封止係合しており、ダイヤフラムはケーシング部材と封止係合し、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンに露出されたときの寸法変化に対し安定していて、更にはダイヤフラム材料が漏洩率試験法による試験で約500mg/年未満の漏洩率を発揮することを特徴とする、斯る構成のエアロゾル配給器具。
2. エチレン-プロピレン-ジエンゴムがダイヤフラムの実質的に唯一のポリマー要素である、請求項1に記載の器具。
3. エチレン-プロピレン-ジエンゴムが連続した熱可塑性母材に分散した粒子の形態で存在している、請求項1に記載の器具。
4. 熱可塑性母材がポリプロピレン或いはポリエチレンである、請求項3に記載の器具。
5. ダイヤフラムが漏洩率試験法による試験で約300mg/年未満の漏洩率を発揮する、請求項1に記載の器具。
6. タンクシール開孔を規定する壁を有するタンクシール及び入口端、入口開孔及び出口端を有する所定容積の計量タンクを含んで成り、出口端がダイヤフラムと封止係合し、弁棒が入口開孔とタンクシール開孔とを貫通し且つタンクシール開孔と摺動可能に係合し、タンクシールが計量タンクの入口端と封止係合しており、弁棒は計量タンクの入口端が開き且つ出口端が閉じている突出閉位置と、計量タンクの入口端が実質的にシールされ且つ出口端が開いている圧縮開位置との間で変動可能である、請求項1に記載の器具。
7. ケーシング部材が調合物部室を規定している、請求項6に記載の器具。
8. 調合物部室が1, 1, 1, 2-テトラフルオロエチレン或いは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンを含んで成るエアロゾル調合物を収容している、請求項7に記載の器具。

9. 調合物はエアロゾル推進材として有効に機能するだけの量の1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン或いは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパンと、吸入のために所定数の治療に有効な投与量を提供するだけの量の薬品とを含んで成る薬剤調合物である、請求項8に記載の器具。

10. 薬品がアルブテロールサルフェイトである、請求項9に記載の器具。

11. 薬品がベクロメタゾンジプロピオネイトである、請求項9に記載の器具。

12. 薬品がピルブテロールアセテイトである、請求項9に記載の器具。

13. 調合物が更に極性共同溶媒を含んで成る、請求項8に記載の器具。

14. 極性共同溶媒がエタノールである、請求項13に記載の器具。

15. エアロゾルを配給する器具として、弁棒、エチレン-プロピレン-ジエンゴムを含んで成り且つダイヤフラム開孔を規定する壁を有するダイヤフラム、及び調合物部室とケーシング開孔とを規定する壁を有するケーシング部材を含んで成り、弁棒はダイヤフラム開孔とケーシング開孔とを貫通し且つダイヤフラム開孔と摺動可能に封止係合しており、ダイヤフラムはケーシング部材と封止係合していて、該器具はその調合物部室に薬用エアロゾル調合物を収容しており、ダイヤフラムは薬用エアロゾル調合物に露呈されたときに

寸法変化に対し安定している、斯る構成のエアロゾル配給器具。

16. 薬用エアロゾル調合物が1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン或いは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパンを含んで成る、請求項15に記載の器具。

17. エチレン-プロピレン-ジエンゴムが実質的にダイヤフラムの唯一のポリマーである、請求項15に記載の器具。

18. エチレン-プロピレン-ジエンゴムが連続した熱可塑性母材に分散した粒子の形態で存在している、請求項15に記載の器具。

19. 熱可塑性母材が、ポリプロピレン或いはポリエチレンである、請求項18に記載の器具。

【発明の詳細な説明】

エアロゾル配給器具で使用するシール

技術分野

本発明はエアロゾルを配給する器具に関する。本発明はそのもう1つの局面ではシール部材に関する。本発明は更にもう1つの局面ではエアロゾル配給用の器具で使用するシール部材に関する。

関連技術の説明

従来品のクロロフルオロカーボンの推進材を含むエアロゾル調合物の引き続き使用は、この推進材が大気中のオゾンを枯渇させる役割があるのではないかという疑念から賛否の分れるところである。従って、HFC-134a (1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン) 及びHFC-227 (1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン) 等の別に採り得る推進材に基づく調合物が大気中のオゾンの枯渇に寄与すると考えられているこれらの従来品の推進材に取って代るべく開発される過程にある。

エアロゾル調合物用の容器は通常弁押えリング (バルブフェール) に継合されたガラスビン体を含んで成る。弁押えリングは内部に流通させることにより調合物が分配されることになる弁棒を含んで成る。一般に、弁押えリングは弁棒の往復動作を容器からの推進材の漏洩を防ぎながら許容するように企図されたゴム製の弁シール (ダイヤフラム) を含む。これらのゴム製弁シールは通常ブチルゴム、ブタジエン-アクリロニトリル ("Buna") ゴム及びネオプレン (ポリクロロイソプレン) 等の熱硬化性樹脂であって、弁シールに成形される前に加硫と化合される斯る材料で作られる。

エアロゾルを配給する従来のある種の器具はHFC-134aやHFC-227との関連で使用されたときに器具性能の損われることが判明している。これらの代替推進材に基づくエアロゾル調合物を収容するためにダイヤフラムとして使用するのに適した材料を選択することは、シール材料と推進材を含む調合物の構成要素との間の相互作用によって複雑なものとなる。ネオプレン (ポリクロロプレン)、ブチルゴム或いはブタジエンアクリロニトリル "Buna" ゴムのダイヤフラムを含む従

来の器具はある種の調合物の場合にそれからHFC-134aやHFC-227の実質的漏洩をある期間に亘って許す。特に、吸入治療で用いる薬剤調合物等の小容量調合物の場合には、この漏洩は調合物の活性構成要素の濃度が実質的に増大する原因となり、その結果は不適当な投与量の配給となる。更に、ある種の調合物では、弁棒は作動サイクル中に動かなくなったり、とぎれとぎれに作動が中断したり、のろのろと作動したりする傾向を呈する。

ある種の熱可塑性エラストマーはエアロゾルキャニスタの改良されたシール材としての用途を見い出している。例えば、ある種のスチレンエチレン/ブチレン-スチレンブロックコポリマーを含んで成る弁シールは共通に譲渡されている係属出願第07/878,041号に開示されている。更に、エチレンと、ブタン、ヘキサン、オクタン of のいずれかのある種のコポリマーを含んで成る弁シールはPCTUS91/09726 (Marecki) に開示されている。

加硫化エチレン-プロピレン-ジエン (EPDM) ゴムはHFC-134aを含む冷却剤流体を輸送するホースの成形材料として使われている (例えば米国特許第5,112,660号、Saito他参照)。シリコン接着剤で処理されたEPDMゴムはHFC-134aとポリアルキレングリコール冷蔵庫オイルの混合物と共に使用するコンプレッサの回転シャフト用のシールの1要素としてポリテトラフルオロエチレンのリップと

の組合せで使用するために提案されている。日本ゴム協会の月刊誌、1991. 64, 161 (平松他)。EPDMゴムはHFC-134aを収容するために用いる往復動ダイナミックシール (シールに対し接触し且つ相対的に往復作動する機素の間に配置されるシール) が関与する用途ではこれまで使用されていない。EPDMゴムは熱可塑性エラストマーブレンドと熱可塑性エラストマーアロイとして知られる材料に組込まれている。これらの材料は熱可塑性母材 (例えばポリエチレンやポリプロピレン) にエラストマーEPDMが分散しているものである。この種の材料はガスケット材料として、例えば自動車の用途で使用されている。しかし、この種の材料がHFC-134aやHFC-227に基づくエアロゾル調合物を収容するのに使用するためのダイヤフラムの成形材に適していると提案したものはない。

発明の要旨

本発明はエアロゾル配給器具として：弁棒、ダイヤフラム開孔を規定する壁を有するダイヤフラム及びケーシング開孔を規定する壁を有するケーシング部材を含んで成り、弁棒はダイヤフラム開孔とケーシング開孔を貫通しており且つダイヤフラム開孔と摺動可能に封止（シール）係合しており、該ダイヤフラムは1, 1, 1, 2-テトラフルオロエチレンに露呈されたときの寸法変化に対し安定していて、エチレン-プロピレンジエンゴムを含んで成るものであり、更にこのダイヤフラム材料が漏洩速度（率）試験法に従って試験したときに約500mg/年未満の漏洩速度を呈することを特徴とする、斯る構成のエアロゾル配給器具を提供する。

更に、本発明はエアロゾルを配給する計量投与器として、上述の弁棒とダイヤフラムとケーシング部材に加えて、タンクシール開孔を規定する壁を有するタンクシール及び予め定めた容量のものである

って、入口端と入口開孔と出口端を有する計量タンクを含んで成り、該出口端がダイヤフラムと封止係合しており、弁棒は入口開孔とタンクシール開孔を貫通していて、タンクシール開孔と摺動可能に係合しており、タンクシールは計量タンクの入口端と封止係合しており、そして弁棒は計量タンクの入口端が開かれ且つ出口端が閉ざされている突出閉位置と、計量タンクの入口端が実質的に封止られ且つ出口端が開かれている押圧開位置との間で移動可能である、斯る構成の計量投入器を提供する。

好適例では、ケーシング部材は調合物部室を規定しており、更に好ましい例では、調合物部室が推進材を含む、エアロゾル調合物を含有しており、当該推進材が1, 1, 1, 2-テトラフルオロエチレン或いは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンを含んで成る。

更に、本発明はエアロゾルを配給する器具として：弁棒、エチレン-プロピレンジエンゴムを含んでいて、ダイヤフラム開孔を規定する壁を有しているダイヤフラム及び調合物部室とケーシング開孔を規定する壁を有するケーシング部室を含んで成り、弁棒はダイヤフラム開孔とケーシング開孔を貫通していて、ダイヤフラム開孔と摺動可能に封止係合しており、当該器具は調合物部室に医療用エ

アロゾル調合物を収容していて、ダイヤフラムが医療用調和物に露呈されたときに寸法変化に対し安定している、斯る構成のエアロゾル配給器具を提供する。

本発明器具は推進材としてHFC-134a或いはHFC-227を含むエアロゾル調合物との関連での特定の用途を見い出す。漏洩と操作の円滑性が従来のダイヤフラム材料を含む同類器具と較べ本発明の器具で改良される。

図面の簡単な説明

図面は図1と図2から成る。

図1は本発明の器具の1例を表す部分断面説明図であり、図上の弁棒は突出閉位置にある。図2は図1に示す例の部分断面図であり、図上の弁棒は押圧開位置にある。

発明の詳細な説明

こゝで用いる用語の「1, 1, 1, 2-テトラフルオロエチレンに露呈したときの寸法変化に対し安定」とは約1.0mm(0.040インチ)の厚さ、約2.5mm(0.10インチ)の内径及び約8.6mm(0.34インチ)の外径を有するダイヤフラムが20℃の1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンに30日間浸たし(即ち、浸漬し)、そして膨潤試験法に従って分析したときに原内、外径を8%内に(或いはそれより小さい割合が記述されているならばそれより小さく)維持される。同様に、その他の物質(例えばHFC-227やエアロゾル調合物)に露出されたときの寸法変化に対する安定性は同様に仕様で、但し浸漬液としてこの物質を用いて規定される。

冷却剤、推進材或いはその他の調合物構成要素、特には1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンと1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン等の推進材が封止られている部室から漏洩するのを最小限度に抑える及び/或いは阻止するために、本発明は弾性シール部材を含む器具を提供する。このシール部材はエアロゾル調合物、好ましくは医薬のエアロゾル調合物との関連で使用するダイヤフラム(隔壁)の形式のものであり、下記の漏洩速度試験法に従って試験したときに約500mg/年、更に好ましくは約300mg/年より小さな漏洩速度(率)を呈する。

本発明の器具において使用するシール部材はエチレン-プロピレ

ン-ジエンゴム (“EPDM”) を含むエラストマーを含んで成る。このようなゴムは良く知られており、例えば「ポリマーサイエンスエンジニアリングのエンサイクロペディア」Vol. 6, pp.522-548と、「ゴム技術と合成ゴムの発展」Vol. 2, アプライサイエンスパブリッシャ、ニューヨーク、1981年、4章p.87に開示されている。一般に、EPDM基ゴムのジエン要素は適当な非-共役ジエン、例えば1, 4-ヘキサジエン等の線形式ジエン或いはジシクロペンタジエン、メチレンノルボルネン、メチルテトラヒドロインデン等々の二環式ジエンであり得る。EPDM基ゴムは所望の硬度と圧縮永久変形物性（下記の）を得るために、種々の度合に加硫することにより架橋させることが出来る。また、EPDMは処理助剤、着色剤、粘着付与剤、潤滑剤、シリカ、タルク等のポリマー添加剤、或いはミネラルオイル等の処理油剤の当業者によれば容易に選定される適当量を含有している。このEPDMはシリコン接着剤等の接着剤が含有されて無いものが好ましい。

シール部材は実質的に唯一のポリマー要素としてEPDM（選択可能なポリマー添加剤を伴い或いは伴わずに）を含有することが出来る。もう1つの実施例では、EPDMは熱可塑性エラストマーブレンド或いはアロイの1部分として存在している、即ちこれは連続した熱可塑性母材に実質的に均等に分散している粒子の形態で存在する。EPDMの粒径は当業者によって容易に選定可能である。適当な熱可塑性材料は適切な処理特性（例えば融点）を有するブレンド或いはアロイを提供するために選定される。模範的な母材の材料はポリエチレンと好ましくはポリプロピレンを包含する。EPDMの架橋度（加硫度）、EPDMの粒径並びにEPDMの相対的量と熱可塑性母材の材料は適切な硬度と圧縮永久変形を与えるために選定される。

ダイヤフラムのエアロゾル推進材に対する過剰な透過性は推進材

を収容するのにエアロゾル器具を不適當なものにする。しかし、本発明器具のダイヤフラム材料はこの器具の漏洩速度が医薬用途に適したもの（例えば漏洩速度試験法で試験したときに約500mg/年未満である）になるように1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン或いは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンに対して適度な低透過度を有している。適度な低透過度の材料は当業者により容易に選定出来る。例えば、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンに対す

るEPDM材料の透過度はEPDMのヨウ素価とEPDMに組入れたプロセスオイルの量で変化することが知られている（参照、こゝで引用されている、例えば米国特許第5,112,660号、Saito他）。

エアロゾル弁におけるダイヤフラムはその過剰な膨張と過剰な収縮が弁棒とダイヤフラム間の非効率なダイナミック（動的）シールをもたらし得ることが判明している。しかし、EPDM材料は1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン或いは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンに露出されたときに寸法安定性があることが判明している。ダイヤフラム材料は、ダイヤフラム寸法が約8%以下、好ましくは約5%以下、最も好ましくは約3%以下の変化ですむような寸法安定性を有しているのが好ましい。

本発明で使用するダイヤフラム材料のショアA硬度は好ましくは約50と約90の間、更に好ましくは約70と約85の間の値である。また、この材料はダイヤフラムと器具の他の要素（例えば、添附図に示す器具の弁の押えリングと計量タンク）との間の静的シール（封止）が器具寿命の期間中に十分に維持されるようにするために適度の圧縮永久変形（ひずみ）を有している。この圧縮永久変形はASTM D 395によって測定され得る（基準によって調整される）。約40より小さい、更に好ましくは約35より小さい、最も好ましくは20より小さい値が望ましい（ASTM D 395の方法Bにより20℃、70時間で測定

）。

ある種の適当なエラストマーは市場入手可能である。EPDMゴムにはKL70L3841或いはKL3866 (Kirkhill Rubber Company, プレア、カナダ) が包含される。その他の適当なEPDMは「ポリマー科学とエンジニアリングのエンサイクロピエデア」、Vol.6, pp.522-548, John Wiley & Sons, 1985に一般的に説明されている、当業者に既知の方法を用いて調製される。

熱可塑性エラストマーブレンドとアロイにはSANTOPRENETM エラストマー271-64, 271-73及び271-80(Advanced Elastomer Systems, Akron, OH)が包含される。その他の適当なブレンドとアロイは例えば「ダイナミック加硫により調製される熱可塑性エラストマー」、ペーパー番号41, American Chemical Society

Rubber Division, 11月, 1992 (Coran他) 及びRubber Chem. Technol. 1980, 83, 144 (Coran他) に開示されており、且つ当業者に既知の方法を用いて調製され得る。両文献はこゝで参考として引用される。好ましいエラストマーは上に列挙されている市販材料を包含する。

本発明の器具は図面を参照して説明される。図1は弁棒12、ケーシング部材14及びダイヤフラム16を含む器具10を示す。ケーシング部材はケーシング開孔18を規定する壁を有し、ダイヤフラムはダイヤフラム開孔17を規定する壁を有している。弁棒はダイヤフラム開孔を貫通していて、摺動可能に封止係合している。ダイヤフラムは更にケーシング部材14と封止係合している。ダイヤフラム16は弾性シール部材となる。このシール部材は1個片体であり得るが、重積配置の複数枚の肉薄層の形態であり得る。

図示例は製薬調合物と使用する器具である。図示例のダイヤフラムはケーシング部材とのシールとして有効な部材となるに十分な厚さ、好ましくは約0.125mm(0.005インチ)から約1.25mm(0.050イン

チ)までの範囲の厚さの単一個片である。約2.79mm(0.110インチ)の外径を有する弁棒が普通は用いるので、ダイヤフラムの適当な内径は約2.03mm(0.080インチ)から約2.03mm(0.080インチ)までの範囲にあり得る。他の一般的タイプの器具で使用するのに適したダイヤフラムの寸法は当業者によって容易に選定することが出来る。

弁棒12はダイヤフラム開孔17と摺動可能に係合する。ヘリカルスプリング20は図1に示す突出閉位置に弁棒を保持する。弁棒12はその内部の外出部室24と連通しているオリフィス22を規定する壁を有している。弁棒は更にチャネル26を規定する壁を有している。

図示例では、ケーシング部材14は取付カップ28とキャニスタ本体30を含んで成り、調合物部室32を規定している。更に図示例はタンクシール開孔35を規定する壁を有するタンクシール34と、入口端38、入口開孔40及び出口端42を有する計量タンク36を含んで成る。計量タンクは更に所定容積(例えば50 μ L)の計量部室44を規定する壁を有している。計量タンク36の出口端42はダイヤフラム16と封止

係合し、弁棒12は入口開孔40に貫通していて、タンクシール34と摺動可能に係合している。

器具10は懸濁液のエアロゾル調合物と使用しようとする場合には、取付カップ28に固定されていて、保留用部室48と開孔50を規定している壁を有している保留カップ46を更に含んで成る。溶液のエアロゾル調和物と使用しようとする場合には、保留カップ46は任意的なものである。更に、器具10の内部には、取付カップ28とキャニスタ本体30によって規定された調和物部室32を実質的に封止る、即ちシールするOリングの形式のシール部材52が図示されている。シール部材52は好ましくは上述のエラストマーを含んで成る。

器具10の操作は図1と図2に図示されている。図1では、器具が突出閉位置にある。開口50は保留用部室48と調合物部室32との間を

開連通し、従ってエアロゾル調和物を保留用部室に入れることが出来る。チアネル26は保留用部室と計量部室44を開連通させ、従って所定量のエアロゾル調和物を入口開孔40を介して入れることが出来る。ダイヤフラム16は計量タンクの出口端42をシールする。

図2は圧縮開位置にある。弁棒12が押込められると、チアネル26は入口開孔40とタンクシール開孔35が実質的にシール（封止）され、従って計量部室44内の計量投与量の調合物を孤立させるようにタンクシール35に対し相対的に移動させられる。更に、弁棒の押込みはオリフィス22が開孔18を介して計量部室に流通出来るようにし、それと同時に計量投与量が大气圧に露呈される。推進材の急速な蒸発により計量投与量がオリフィスを通して外出部室24に入り、そしてそこで貫通させられる。器具10は通常は結果のエアロゾルの患者による吸入を容易にする作動子との組合せで使用される。

本発明の特に好ましい器具は実質的に上述し且つ図面に示されているような計量投与形態である。計量投与或いはそうではない場合のその他の形態は当業者に良く知られており、且つ適切なものである。例えば、米国特許第4,819,834号 (Thiel)、第4,407,481号 (Bolton)、第3,052,382号 (Gawthrop)、第3,049,269号 (Gawthrop)、第2,980,301号 (De Gorter)、第2,968,427号 (Meshberg)、第2

,892,576号 (Ward)、第2,886,217号 (Thiel) 及び第2,721,010号 (Meshberg) (全てこゝでは引用文献として組込まれる) は弁棒、ダイヤフラム及びケーシング部材をこゝに説明されている一般的関係で以って含んでいる。一般に、要素、特に推進材が、この種のアッセンブリから逃散する事態を最小限度に抑えるか及び/或いは阻止するように作用するいずれのシール部材 (ダイヤフラム、シール及びガスケット等の) も上述のエラストマーを含んで成り得る。

本発明の器具はHFC-134aやHFC-227を含んで成る推進材を組込んでいるエアロゾル調合物との特別の用途を見出すものである。このような調合物はいずれも使用することが出来る。製薬調合物が好ましい。

好適製薬調合物は一般にエアロゾル推進材として有効に機能出来る量のHFC-134a或いはHFC-227、局部的或いは全身的な作用を発揮し且つ吸入による利用に適している薬品及び任意の調合物付形剤を含んで成る。肺に局部的に効果のある薬品の例にはアルブテロール、フォルモテロール、ピルブテロール及びサルメテロール等の気管支拡張剤と、製薬上許容される塩及びその誘導体と、ベクロメタソン、フルチカソン及びフルニソリド等のステロイドと、製薬上許容される塩、その誘導体、その溶媒化合物及びその包接体とを包含する。全身的効果のある具体的な薬品はインシュリン、カルシトニン、インターフェロン、コロニイ刺激因子及び成長因子等のペプチドを包含する。

この薬品は吸入により所定回数の治療に有効な投与量を提供するのに充分なだけの量の調合物に入っている。この投与量は調合物中のこの具体的な薬品を考慮すれば当業者によって容易に決定することが出来る。任意の付形剤は例えばEP-A-372,777 (こゝに引用されている Purewal 他) に開示のもの及びその他の当業者に既知のものを包含する。

本発明の器具の具体的形態に依存して、薬剤のエアロゾル調合物は本発明のエアロゾルキャニスタに例えば従来の圧力充填法や冷間充填法によって充填され得る。次いで、この調合物はエアロゾルキャニスタをエアロゾル作動子に継合し、そして調合物を作動子を介して分配することにより吸入 (例えば肺に) によって投薬される。

ダイヤフラム作成

ダイヤフラムは圧縮成形法、押出成形法、及び射出成形法等の当業者に既知の従来技法によって作成することが出来る。

こゝで例示されているEPDMゴムのダイヤフラムはベンダによって作成されたシートからダイカットされた。こゝに例示の熱可塑性エラストマーブレンドのダイヤフラムは下記の一般的方法によって作成された。

押出成形

見本の選定されたエラストマーを、Haake RHEOCORT™ シングルスクリーュー式押出機としてHaak RHEOMIX™ 3ゾーン式押出機ヘッドに適合され、3：1ピッチと長さ対直径の比が25：1（スクリーュースピード：180rpm；押出機温度：171℃ ゾーン1、182℃ ゾーン2、199℃ ゾーン3；ダイ温度：210℃；メルト温度：164℃）を有する1.9cm（0.75インチ）の直径のスクリーューを具備した斯ゝる押出機のフィードスロートに供給する。メルトはフラットフィルムダイとしてシムと適合して所望の開口を提供する斯ゝるダイを通じて、冷却クロムローラの上に乗るように押し出される。結果の厚さはスクリーュースピードと冷却ローラのスピードとを適切に調節することで制御される。ダイヤフラムは適当なサイズのダイを用いて、押出シートから手動で切断（ハンドカット）される。

試験法

シール部材を次の通り試験した。

漏洩速度（率）

エアロゾルキャニスタ本体（10mL）をエアロゾル調合物で充填し、そしてこの本体に実質的に上述し且つ図示されているように選定サイズと材料のダイヤフラムを含んで成る計量投与量弁を適合させる。

弁はその機能を確実に働かせるために幾度も起動させる。充填された器具の質量を測定する。充填器具は特定期間だけ表示条件の下で直立させ、その後に再度質量を測定する。その期間の質量損失から1年間の損失を推定計算し、それをmg／年の値として報告する。

請求の範囲において使用されている通り、漏洩率試験法はエアロゾル調合物としてHFC-134aを用い、2.79mm(0.110インチ)の外径のステンレス鋼弁棒を有し、特定のダイヤフラム材料のダイヤフラムと適合した弁を用いて、上述の25個の独立した量定を行うものである。

ダイヤフラムは2.41mm(0.095インチ)の内径と8.64mm (0.34インチ) の外径を有し、0.89mm(0.035インチ)の肉厚のものである。

弁配給

充填器具の質量を測定する。次いで、この器具を引繰り返して1度作動させる。質量を再度決定してから、その弁配給量を差分として記録する。寿命全体の弁配給量の測定は、調合物が無くなるまで弁の作動毎に上述の弁配給量を測定することにより行う（代表的には約200回作動）。

膨潤

約1.0mm(0.040インチ)の肉厚、約2.5mm (0.10インチ) の内径と約8.6mm (0.34インチ) の外径を有するダイヤフラムを透明な閉鎖した計量部室 (Comes Maschinenbau AG, Mohlin, スイス) の中に入れる。セルを浸漬液で充填し、表示期間だけ表示温度で貯蔵する。ダイヤフラムの寸法を、セルの窓から顕微鏡を用いてダイヤフラムを観察することで測定する。内、外径の変化を3度の独立した量定値の平均値で記録する。

本発明を表現するために、下記の表には使用された調合物が示されており、表中の全ての部分割合は重量で表されている。

調合物	アルブチロール サルフェート (%)	ベルコメタソン ジプロピオネート (%)	オレイン酸 (%)	エタノール (%)	HFC 134a (%)	HFC 227 (%)
1	0.385	—	0.03	15	84.585	—
2	—	0.084	—	7.993	91.923	—
3	0.5	—	—	—	99.5	—
4	0.5	—	—	10	89.5	—
5	0.5	—	—	10	—	89.5
6	0.5	—	—	—	—	99.5

下記の表に示すように、ある種のシール部材は加圧・エアロゾル容器の動的（ダイナミック）シールで使用する場合に他のものより優れている。下記の表にはデータとしてときとして他のデータと幾分矛盾するように見えるものがある。これらの異常結果は一般にはテストグループの幾つかのガラスビン（例えば1個或いは2個）の破損に帰因している。

後続の表において、「ID」はダイヤフラムの内径を表し；「SS」はステンレス鋼の弁棒を表し；「PI」はDelrinTMアセタール樹脂の弁棒を表し；「N」は漏洩率と弁配給量の値を評定するのに用いる多数の独立した量定値を表している。漏洩率と弁配給量は標準偏差と併せて示される。表示してはいないが、ダイヤフラムの外径は8.64mm (0.34インチ) で、肉厚は0.89mm(0.035インチ)である。

比較のために、ダイヤフラムは「Buna」ゴムからとブチルゴムとから作成された。両材料は市場で入手可能な投与量吸入器で通常利用されている。これらのダイヤフラムは下記の表1，2に示す調合物を用いて、試験された（30℃の温度で、エアロゾルキャニスタの直立貯蔵状態において）。

表 1 - Bunaゴム

調合物	ID (mm)	弁棒	時間 (週)	N	漏洩率 (mg/yr)	弁配給量 (mg/作動)
4	2.11	ss	0 4 12	20/12	— 386±20 377±14	50.56±1.70 51.11±1.33 53.82±1.77
	2.24	ss	0 4 12	20/12	— 347±49 392±13	52.81±1.64 51.97±1.33 54.19±2.70
	2.36	ss	0 4 12	20/12	— 345±12 386±13	53.05±1.42 51.88±3.76 54.14±1.79
	2.49	ss	0 4 12	20/12	— 345±16 388±19	53.88±1.80 53.78±1.02 54.05±1.14
	2.11	pl	0 4 12	20/12	— 312±18 395±160	50.62±0.71 49.00±1.18 51.02±0.71
	2.24	pl	0 4 12	20/12	— 335±12 380±13	53.32±1.80 52.53±2.37 53.71±0.79
	2.36	pl	0 4 12	20/12	— 324±19 378±22	51.22±0.75 49.94±1.36 51.00±0.45
	2.49	pl	0 4 12	20/12	— 322±12 368±13	51.27±0.60 50.57±0.62 51.13±0.63

表2-ブチルゴム

調合物	ID (mm)	弁棒	時間 (週)	N	漏洩率 (mg/yr)	弁配給量 (mg/作動)
4	2.11	ss	0 4 12	20/12	— 174±24 216±16	58.86±2.59 57.98±2.04 58.13±3.15
	2.24	ss	0 4 12	20/12	— 152±9 197±10	57.86±2.49 58.02±1.27 58.39±3.32
	2.36	ss	0 4 12	20/12	— 151±8 195±9	59.12±2.19 58.72±3.35 58.92±3.46
	2.49	ss	0 4 12	20/12	— 168±28 208±30	58.74±2.54 58.02±2.14 60.59±4.11
	2.11	pl	0 4 12	20/12	— 159±12 247±160	55.92±0.59 54.45±1.73 54.62±1.04
	2.24	pl	0 4 12	20/12	— 169±25 218±22	56.31±0.28 54.50±3.10 54.37±2.59
	2.36	pl	0 4 12	20/12	— 161±14 211±15	56.20±0.73 54.32±1.58 55.04±0.78
	2.49	pl	0 4 12	20/12	— 156±11 204±11	56.67±1.11 55.16±0.43 55.24±0.78

表1, 2の結果は、表示の調合物で使用したとき「Buna」ダイヤフラムが一般的に許容される弁配給量の変動で以って300mg/年より高い漏洩率を発揮する。結果は更に、ブチルゴムのダイヤフラムでは表示の調合物で使用したときに許容可能な漏洩率を発揮しているが、弁配給量の変動値では許容出来ないものである事実を示している。

ハンドカットしたダイヤフラムは下記の表3-9に記載の材料から作成された。これらのダイヤフラムは50マイクロリッターのSPRAYM

ISERTTMの計量投与量エアロゾル用弁に組み込み、夫々の表中に表示の調合物で試験した（表9の場合を除き40℃でエアロゾルキャニスタを逆さにして貯蔵し、表9の場合は30℃で貯蔵）。無表記は測定されていないことを表している。

表 3 - SANTOPRENE™ 樹脂 271-64

調合物	ID (mm)	時 間 (週)	漏洩率 (mg/年)±SD
3	2.29	1	44±10
	2.29	3	87±5
	2.29	6	87±4
	2.41	1	37±11
	2.41	3	86±9
	2.41	6	86±9
	2.54	1	36±7
	2.54	3	88±6
	2.54	6	90±5

表 4 - SANTOPRENE™ 樹脂 271-73

調合物	ID (mm)	時 間 (週)	漏洩率 (mg/年)±SD
3	2.29	1	31±8
	2.29	3	90±10
	2.29	6	88±8
	2.41	1	45±12
	2.41	3	99±12
	2.41	6	90±10
	2.54	1	44±10
	2.54	3	92±10
	2.54	6	90±6

表 5 - SANTOPRENE™ 樹脂 271-80

調合物	ID (mm)	時 間 (週)	漏洩率 (mg/年) ± SD
3	2.29	1	21 ± 7
	2.29	3	84 ± 10
	2.29	6	82 ± 8
	2.41	1	36 ± 15
	2.41	3	98 ± 15
	2.41	6	98 ± 12
	2.54	1	37 ± 8
	2.54	3	97 ± 10
	2.54	6	96 ± 9

表 6 - SANTOPRENE™ 樹脂 271-64

調合物	ID (mm)	時 間 (週)	漏洩率 (mg/年) ± SD
4	2.29	1	255 ± 35
	2.29	3	360 ± 34
	2.29	6	320 ± 28
	2.41	1	252 ± 26
	2.41	3	374 ± 56
	2.41	6	335 ± 21
	2.54	1	260 ± 29
	2.54	3	380 ± 28
	2.54	6	351 ± 24

表 7 - SANTOPRENE™ 樹脂 271-73

調合物	ID (mm)	時 間 (週)	漏洩率 (mg/年) ± SD
4	2.29	1	230 ± 24
	2.29	3	345 ± 24
	2.29	6	310 ± 20
	2.41	1	254 ± 31
	2.41	3	367 ± 28
	2.41	6	318 ± 22
	2.54	1	244 ± 28
	2.54	3	356 ± 30
	2.54	6	326 ± 26

表 8 - SANTOPRENE™ 樹脂 271-80

調合物	ID (mm)	時 間 (週)	漏洩率 (mg/年) ± SD
4	2.29	1	257 ± 35
	2.29	3	363 ± 36
	2.29	6	330 ± 31
	2.41	1	267 ± 36
	2.41	3	365 ± 35
	2.41	6	341 ± 39
	2.54	1	257 ± 25
	2.54	3	360 ± 24
	2.54	6	340 ± 19

表 9 - KIRKHILL KL70L3866 EPDM ゴム

調合物	ID (mm)	時 間 (週)	漏洩率 (mg/年)
1	2.49	1	146
	2.49	3	206
	2.49	6	248
2	2.49	1	87
	2.49	3	141
	2.49	6	174

上記表 3 - 9 の結果は、表示の材料が推進材として HFC-134a を用いた調合物を含有する計量投与量吸入器のダイヤフラム材料として使用する場合に許容可能な漏洩率と弁配給量変化性とを有していることを示している。

特定の熱可塑性エラストマーアロイ材料を 1.0mm(0.040 インチ)

厚のシートに押出成形した。2.4mm(0.095 インチ)の内径と 8.64mm(0.340 インチ)の外径を有するダイヤフラムを押抜き (パンチ) 成形し、次いで表示の調合物に 20℃で、11日間浸漬し、寸法安定性を測定した。その結果は下記の表 10 に表示されている。

表 10			
材 料	調合物	ID (% 変化)	OD (% 変化)
SANTOPRENE 271-64	3	-2.5	3.7
	4	-1.1	0.3
SANTOPRENE 271-73	3	0	-0.4
	4	-0.4	-0.4
SANTOPRENE 271-80	3	2.2	-0.3
	4	0.9	-1.4

ダイヤフラムを 0.89mm(0.035 インチ)厚の EPDM ゴム材料のシートに押抜成形した。ID は 2.49mm(0.098 インチ)で、OD は 8.64mm(0.340 インチ)であった。ダイヤフ

ラムは表示の調合物に30℃で、11日間浸漬した。寸法安定性を測定した。その結果は下記の表11に表示されている。

表 11			
材 料	調 合 物	ID (% 変化)	OD (% 変化)
KL70L3841	3	-0.65	0.6
KL70L3866	3	-1.1	0.6
KL70L3841	4	-1.3	0.2
KL70L3866	4	-0.1	0.1

事例の材料は表示の調合物において適当な寸法安定性を呈した。

ポリプロピレンとEPDMゴム (SANTOPRENE™ 271-64) に基づく熱

可塑性エラストマーアロイを1.0mm(0.040インチ)厚のシートに押出成形した。ダイヤフラムは50 μ LのSANTOPRENE™計量投与量エアロゾル弁に組込み、これを下記の表12と13に列挙した調合物を用いて試験した(エアロゾルキャニスタを漏洩率を測定するために直立状に30℃で貯蔵し、そして弁配給と全寿命に亘る弁配給のために逆立にした)。

表 12			
調 合 物	時 間 (週)	弁配給量 (mg \pm SD)	漏洩率 (mg/年 \pm SD)
5	0	63.9 \pm 1.0	—
	4	66.3 \pm 0.98	22.2 \pm 0.50
	6	65.4 \pm 0.91	29.4 \pm 4.2
6	4	72.2 \pm 1.0	—
	0	72.2 \pm 1.7	11.7 \pm 3.4
	6	72.0 \pm 0.90	14.1 \pm 1.1

表 13			
調合物	時間 (週)	全寿命弁配給量 (mg±SD)	
		ガラスビン 1	ガラスビン 2
5	0	—	—
	4	65.3± 0.39	64.7± 0.40
	6	66.8± 0.63	65.1± 0.58
6	4	—	—
	0	40.3± 22.3	49.4± 14.4
	6	48.4± 16.6	40.3± 20.1

【図1】

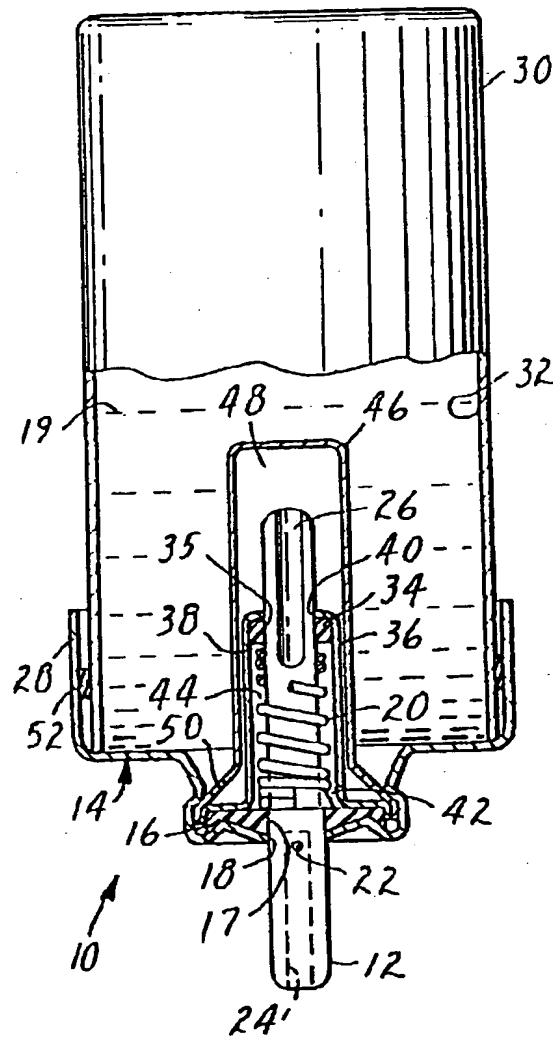


FIG. 1

【図2】

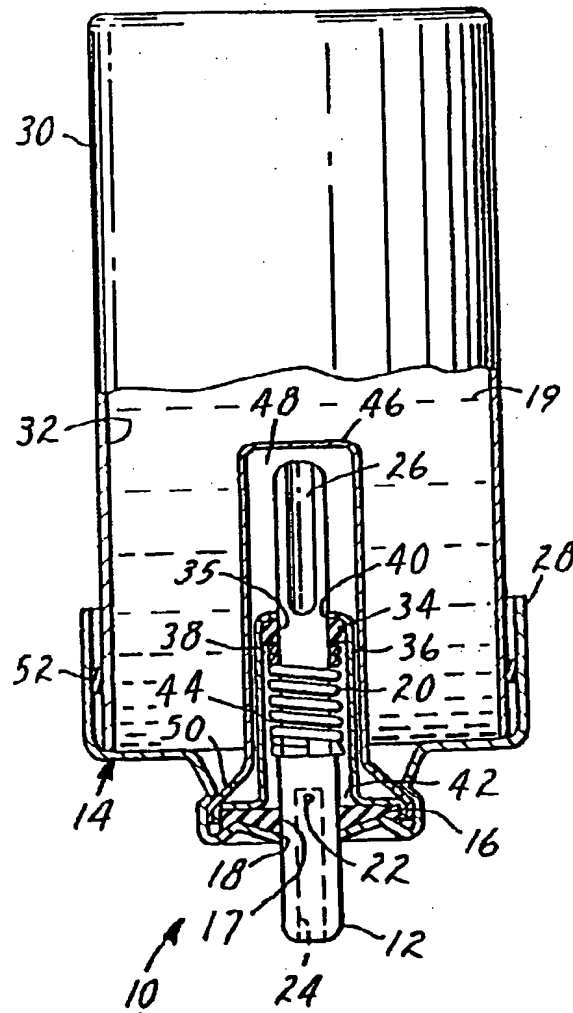


FIG. 2

【手続補正書】特許法第184条の8

【提出日】1995年6月13日

【補正内容】

〔1〕明細書

1) (明細書翻訳文第2頁第1行～第3頁第23行)

エアロゾルを配給する従来のある種の器具はHFC-134aやHFC-227との関連で使用されたときに器具性能の損われることが判明している。これらの代替推進材に基づくエアロゾル調合物を収容するためにダイヤフラムとして使用するのに適した材料を選択することは、シール材料と推進材を含む調合物の構成要素との間の相互作用によって複雑なものとなる。ネオプレン（ポリクロロプレン）、ブチルゴム或いはブタジエンアクリロニトリル “Buna” ゴムのダイヤフラムを含む従来の器具はある種の調合物の場合にそれからHFC-134aやHFC-227の実質的漏洩をある期間に亘って許す。特に、吸入治療で用いる薬剤調合物等の小容量調合物の場合には、この漏洩は調合物の活性構成要素の濃度が実質的に増大する原因となり、その結果は不適当な投与量の配給となる。更に、ある種の調合物では、弁棒は作動サイクル中に動かなくなったり、とぎれとぎれに作動が中断したり、のろのろと作動したりする傾向を呈する。

ある種の熱可塑性エラストマーはエアロゾルキャニスタの改良されたシール材としての用途を見い出している。例えば、ある種のスチレンエチレン/ブチレン-スチレンブロックコポリマーを含んで成る弁シールは共通に譲渡されている係属出願第07/878,041号に開示されている。

WO92/11190は、エアロゾルを配給する器具として、弁棒、ダイヤフラム開孔を規定する壁を有するダイヤフラム、ケーシング開孔を規定する壁を有するケーシング部材を含んで成り、弁棒はダイヤフラム開孔とケーシング開孔とを貫通し且つダイヤフラム開孔と摺動可能に封止係合しており、ダイヤフラムはケーシング部材と封止

係合していて、ダイヤフラム材料は約80-約95モル%エチレンと、全部で約5-約20モル%の1-ブテン、1-ヘキエン及び1-オクテンから成る群から選択し

た1種以上のモノマーとのコポリマーを含んで成る熱可塑性エラストマーを含んで成る、斯る構成のエアゾル配給器具を開示している。

米国特許第5,112,660号は、冷却剤流体を移送するのに用いるホースとして、内部チューブ、補強層及び外部チューブをこの順番で重ねた状態で含んで成り、該内部チューブは基材ゴムとしてエチレン-プロピレン-ジエンターポリマーを含んで成るゴム組成物で形成されており、該基材ゴムが15から50までのヨウ素価を有し、ゴム組成物は100重量部の該エチレン-プロピレン-ジエンターポリマー当たり20重量%以下のプロセスオイルを含有し、該ゴム組成物は100℃での加熱により加硫され、そして24時間から96時間までの期間に亘って測定された値として、35gf/m/72時間以下の1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンガス浸透レベルを有している、斯る構成のホースを開示している。

シリコン接着剤で処理されたEPDMゴムはHFC-134aとポリアルキレングリコール冷蔵庫オイルの混合物と共に使用するコンプレッサの回転シャフト用のシールの1要素としてポリテトラフルオロエチレンのリップとの組合せで使用するために提案されている。日本ゴム協会の月刊誌、1991, 64, 161 (平松他)。EPDMゴムはHFC-134aを収容するために用いる往復動ダイナミックシール(シールに対し接触し且つ相対的に往復作動する機素の間に配置されるシール)が関与する用途ではこれまで使用されていない。EPDMゴムは熱可塑性エラストマーブレンドと熱可塑性エラストマーアロイとして知られる材料に組込まれている。これらの材料は1可塑性母材(例えばポリエチレンやポリプロピレン)にエラストマーEPDMが分散してい

るものである。この種の材料はガスケット材料として、例えば自動車の用途で使用されている。しかし、この種の材料がHFC-134aやHFC-227に基づくエアゾル調合物を収容するのに使用するためのダイヤフラムの成形材に適していると提案したものはない。

発明の要旨

本発明はエアゾル配給器具として：弁棒、ダイヤフラム開孔を規定する壁を有するダイヤフラム及びケーシング開孔を規定する壁を有するケーシング部材を

含んで成り、弁棒はダイヤフラム開孔とケーシング開孔を貫通しており且つダイヤフラム開孔と摺動可能に封止（シール）係合しており、該ダイヤフラムは1, 1, 1, 2-テトラフルオロエチレンに露呈されたときの寸法変化に対し安定して、エチレン-プロピレンジエンゴムを含んで成るものであり、更にこのダイヤフラム材料が漏洩速度試験法に従って試験したときに500mg/年未満の漏洩速度を呈することを特徴とする、斯る構成のエアロゾル配給器具を提供する。

2) (明細書翻訳文第5頁第1行~第5頁第25行)

図面の簡単な説明

図面は図1と図2から成る。

図1は本発明の器具の1例を表す部分断面説明図であり、図上の弁棒は突出閉位置にある。図2は図1に示す例の部分断面図であり、図上の弁棒は押圧開位置にある。

発明の詳細な説明

こゝで用いる用語の「1, 1, 1, 2-テトラフルオロエチレンに露呈したときの寸法変化に対し安定」とは約1.0mm(0.040インチ

)の厚さ、約2.5mm(0.10インチ)の内径及び約8.6mm(0.34インチ)の外径を有するダイヤフラムが20℃の1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンに30日間浸たし(即ち、浸漬し)、そして膨潤試験法に従って分析したときに原内、外径を8%内に(或いはそれより小さい割合が記述されているならばそれより小さく)維持される。同様に、その他の物質(例えばHFC-227やエアロゾル調合物)に露出されたときの寸法変化に対する安定性は同様に仕様で、但し浸漬液としてこの物質を用いて規定される。

冷却剤、推進材或いはその他の調合物構成要素、特には1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンと1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン等の推進材が封止られている部室から漏洩するのを最小限度に抑える及び/或いは阻止するために、本発明は弾性シール部材を含む器具を提供する。このシール部材はエアロゾル調合物、好ましくは医薬のエアロゾル調合物との関連で使用するダイヤフラム(隔壁)の形式のものであり、下記の漏洩速度試験法に従って試験し

たときに500mg/年、更に好ましくは300mg/年より小さな漏洩速度（率）を呈する。

3) (明細書翻訳文第10頁第14行～第12頁第19行)

本発明の特に好ましい器具は実質的に上述し且つ図面に示されているような計量投与形態である。計量投与或いはそうではない場合のその他の形態は当業者に良く知られており、且つ適切なものである。例えば、米国特許第4,819,834号(Thiel)、第4,407,481号(Bolton)、第3,052,382号(Gawthrop)、第3,049,269号(Gawthrop)、第2,980,301号(De Gorter)、第2,968,427号(Meshberg)、第2,892,576号(Ward)、第2,886,217号(Thiel)及び第2,721,010号(Meshberg)（全てこゝでは引用文献として組込まれる）は

弁棒、ダイヤフラム及びケーシング部材をこゝに説明されている一般的関係で以って含んでいる。一般に、要素、特に推進材が、この種のアッセンブリから逃散する事態を最小限度に抑えるか及び/或いは阻止するように作用するいずれのシール部材（ダイヤフラム、シール及びガスケット等の）も上述のエラストマーを含んで成り得る。

本発明の器具はHFC-134aやHFC-227を含んで成る推進材を組込んでいるエアロゾル調合物との特別の用途を見出すものである。このような調合物はいずれも使用することが出来る。製薬調合物が好ましい。

好適製薬調合物は一般にエアロゾル推進材として有効に機能出来る量のHFC-134a或いはHFC-227、局部的或いは全身的な作用を発揮し且つ吸入による利用に適している薬品及び任意の調合物付形剤を含んで成る。肺に局部的に効果のある薬品の例にはアルブテロール、フォルモテロール、ピルブテロール（例えば、ピルブテロールアセタイト）及びサルメテロール等の気管支拡張剤と、製薬上許容される塩及びその誘導体と、ベクロメタソン、フルチカソン及びフルニソリド等のステロイドと、製薬上許容される塩、その誘導体、その溶媒化合物及びその包接体とを包含する。全身的效果のある具体的な薬品はインシュリン、カルシトニン、インターフェロン、コロニイ刺激因子及び成長因子等のペプチドを包含する。

この薬品は吸入により所定回数の治療に有効な投与量を提供するのに十分なだけの量の調合物に入っている。この投与量は調合物中のこの具体的な薬品を考慮すれば当業者によって容易に決定することが出来る。任意の付形剤は例えば極性共同溶媒等のEP-A-372,777(こゝに引用されているPurewal他)に開示のもの及びその他の当業者に既知のものを包含する。

本発明の器具の具体的形態に依存して、薬剤のエアロゾル調合物は本発明のエアロゾルキャニスタに例えば従来の圧力充填法や冷間充填法によって充填され得る。次いで、この調合物はエアロゾルキャニスタをエアロゾル作動子に継合し、そして調合物を作動子を介して分配することにより吸入(例えば肺に)によって投薬される。

ダイヤフラム作成

ダイヤフラムは圧縮成形法、押出成形法、及び射出成形法等の当業者に既知の従来技法によって作成することが出来る。

こゝで例示されているEPDMゴムのダイヤフラムはベンダによって作成されたシートからダイカットされた。こゝに例示の熱可塑性エラストマーブレンドのダイヤフラムは下記の一般的方法に係って作成された。

押出成形

見本の選定されたエラストマーを、Haake RHEOCORT™ シングルスクリュー式押出機としてHaak RHEOMIX™ 3ゾーン式押出機ヘッドに適合され、3:1ピッチと長さ対直径の比が25:1(スクリュースピード:180rpm;押出機温度:171℃ゾーン1、182℃ゾーン2、199℃ゾーン3;ダイ温度:210℃;メルト温度:164℃)を有する1.9cm(0.75インチ)の直径のスクリューを具備した斯ゝる押出機のフィードスロートに供給する。メルトはフラットフィルムダイとしてシムと適合して所望の開口を提供する斯ゝるダイを通じて、冷却クロムローラの上に乗るように押し出される。結果の厚さはスクリュースピードと冷却ローラのスピードとを適切に調節することで制御される。ダイヤフラムは適当なサイズのダイを用いて、押出シートから手動で切断(ハンドカット)される。

〔2〕請求の範囲（請求の範囲翻訳文第23頁～第25頁）

請求の範囲

1. 弁棒 (12)、ダイヤフラム開孔 (17) を規定する壁を有するダイヤフラム (16) 及びケーシング開孔 (18) を規定する壁を有するケーシング部材 (14) を含んで成るエアロゾルを配給するための器具 (10) であって、弁棒 (12) はダイヤフラム開孔 (17) とケーシング開孔 (18) とを貫通し且つダイヤフラム開孔 (17) と摺動可能に封止係合しており、ダイヤフラム (16) はケーシング部材 (14) と封止係合し、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンに露出されたときの寸法変化に対し安定していて、更にはダイヤフラム材料が漏洩率試験法による試験で500mg/年未満の漏洩率を発揮することを特徴とする、斯る構成のエアロゾル配給器具。
2. エチレン-プロピレン-ジエンゴムがダイヤフラムの実質的に唯一のポリマー要素である、請求項1に記載の器具。
3. エチレン-プロピレン-ジエンゴムが連続した熱可塑性母材に分散した粒子の形態で存在している、請求項1に記載の器具。
4. 熱可塑性母材がポリプロピレン或いはポリエチレンである、請求項3に記載の器具。
5. ダイヤフラムが漏洩率試験法による試験で300mg/年未満の漏洩率を発揮する、請求項1に記載の器具。
6. タンクシール開孔 (35) を規定する壁を有するタンクシール (34) 及び入口端 (38)、入口開孔 (40) 及び出口端 (42) を有する所定容積の計量タンク (36) を含んで成り、出口端 (42) がダイヤフラム (16) と封止係合し、弁棒 (12) が入口開孔 (40) とタンクシール開孔 (35) とを貫通し且つタンクシール開孔 (35) と摺動

可能に係合し、タンクシール (34) が計量タンクの入口端 (38) と封止係合しており、弁棒 (12) は計量タンクの入口端 (38) が開き且つ出口端 (42) が閉じている突出閉位置と、計量タンクの入口端 (38) が実質的にシールされ且つ出口端が開いている圧縮開位置との間で変動可能である、請求項1に記載の器具。

7. ケーシング部材が調合物部室を規定している、請求項6に記載の器具。
8. 調合物部室が1, 1, 1, 2-テトラフルオロエチレン或いは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンを含んで成るエアロゾル調合物を収容している、請求項7に記載の器具。
9. 調合物はエアロゾル推進材として有効に機能するだけの量の1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン或いは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンと、吸入のために所定数の治療に有効な投与量を提供するだけの量の薬品とを含んで成る薬剤調合物である、請求項8に記載の器具。
10. 薬品がアルブテロールサルフェイトである、請求項9に記載の器具。
11. 薬品がベクロメタゾンジプロピオネイトである、請求項9に記載の器具。
12. 薬品がピルブテロールアセテイトである、請求項9に記載の器具。
13. 調合物が更に極性共同溶媒を含んで成る、請求項8に記載の器具。
14. 極性共同溶媒がエタノールである、請求項13に記載の器具。
15. エアロゾルを配給するための器具(10)として、弁棒(12)、エチレン-プロピレン-ジエンゴムを含んで成り且つダイヤフラム開孔(17)を規定する壁を有するダイヤフラム(16)、及び調合

物部室(32)とケーシング開孔(18)とを規定する壁を有するケーシング部材(18)を含んで成り、弁棒(12)はダイヤフラム開孔(17)とケーシング開孔(18)とを貫通し且つダイヤフラム開孔(17)と摺動可能に封止係合しており、ダイヤフラム(16)はケーシング部材(18)と封止係合していて、該器具はその調合物部室(32)に薬用エアロゾル調合物を収容しており、ダイヤフラムは薬用エアロゾル調合物に露呈されたときに寸法変化に対し安定している、斯る構成のエアロゾル配給器具。

16. 薬用エアロゾル調合物が1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン或いは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンを含んで成る、請求項15に記載の器具。

17. エチレン-プロピレン-ジエンゴムが実質的にダイヤフラムの唯一のポリマーである、請求項15に記載の器具。

18. エチレン-プロピレン-ジエンゴムが連続した熱可塑性母材に分散した粒子の形態で存在している、請求項15に記載の器具。

19. 熱可塑性母材が、ポリプロピレン或いはポリエチレンである、請求項18に記載の器具。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Application No. PCT/US 94/06900																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C09K3/30 B65D83/14 C09K3/10																				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C09K B65D																				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>US,A,5 112 660 (SAITO) 12 May 1992 cited in the application see abstract; claims 1,2 see column 1, line 51 - column 2, line 4</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>P,Y</td> <td>WO,A,93 22221 (MINNESOTA MINING) 11 November 1993 see abstract; claims 1,5,6,8 see page 12, line 15 - line 36 see figures 1,2</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO,A,92 11190 (MINNESOTA MINING) 9 July 1992 see abstract; claims 1,18,19; figure</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>FR,U,2 549 568 (AEROSOL INVENTIONS) 25 January 1985 see abstract; claims 1,2; figure</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">-/--</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US,A,5 112 660 (SAITO) 12 May 1992 cited in the application see abstract; claims 1,2 see column 1, line 51 - column 2, line 4	1-19	P,Y	WO,A,93 22221 (MINNESOTA MINING) 11 November 1993 see abstract; claims 1,5,6,8 see page 12, line 15 - line 36 see figures 1,2	1-19	Y	WO,A,92 11190 (MINNESOTA MINING) 9 July 1992 see abstract; claims 1,18,19; figure	1-19	Y	FR,U,2 549 568 (AEROSOL INVENTIONS) 25 January 1985 see abstract; claims 1,2; figure	1-19	-/--		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
Y	US,A,5 112 660 (SAITO) 12 May 1992 cited in the application see abstract; claims 1,2 see column 1, line 51 - column 2, line 4	1-19																		
P,Y	WO,A,93 22221 (MINNESOTA MINING) 11 November 1993 see abstract; claims 1,5,6,8 see page 12, line 15 - line 36 see figures 1,2	1-19																		
Y	WO,A,92 11190 (MINNESOTA MINING) 9 July 1992 see abstract; claims 1,18,19; figure	1-19																		
Y	FR,U,2 549 568 (AEROSOL INVENTIONS) 25 January 1985 see abstract; claims 1,2; figure	1-19																		
-/--																				
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.																				
* Special categories of cited documents : "A" document: defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document: referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family																				
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report																		
5 December 1994		15. 12. 94																		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 cpo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer NICOLAS, H																		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 94/06900

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ENCYCL. OF POLYMER SCIENCE & ENGINEERING., vol. 6, 1985 pages 522 - 548 J. WILEY AND SONS 'ETHYLENE- PROPYLENE- DIENE ELASTOMERS' cited in the application -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 94/06900

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-5112660	12-05-92	JP-A- 3030942 DE-A- 4020798	08-02-91 10-01-91
WO-A-9322221	11-11-93	AU-B- 4238393	29-11-93
WO-A-9211190	09-07-92	AU-A- 9167991 EP-A- 0562032 JP-T- 6504307 NZ-A- 241170 US-A- 5290539	22-07-92 29-09-93 19-05-94 27-04-94 01-03-94
FR-U-2549568		NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

// B 0 5 B 9/04

識別記号

片内整理番号

0333-3E

F I

B 6 5 D 83/14

A

【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第2区分

【発行日】平成12年11月14日(2000.11.14)

【公表番号】特表平9-500300

【公表日】平成9年1月14日(1997.1.14)

【年通号数】

【出願番号】特願平7-504558

【国際特許分類第7版】

A61M 11/00

A61K 9/12

B65D 83/38

C09K 3/10

3/30

// B05B 9/04

【FI】

A61M 11/00 A

A61K 9/12 L

C09K 3/10 Z

3/30 J

B05B 9/04

B65D 83/14 A

手 続 前 正 書

平成12年5月10日

特許庁長官 送 届 出 発 地

1. 事件の表示

平成12年特許第504558号

2. 補正をする者

名称 ミネソタ マイニング アンド マニュファクチャリング
カンパニー

3. 代理人

住所 〒105-8433 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門97ビル
貴州華普法律事務所 電話 03-3470-1900
氏名 介理上(7761)石 田 肇

4. 補正対象書類名

明細書および請求の範囲

5. 補正対象項目名

明細書および請求の範囲

6. 補正の内容

1) a) 明細書第1頁第7、8、12行目、第2頁第3、5行目(PT34係補正に
基づく補正後の請求文第1頁第3、5行目)、第4頁第10、11、23行目、第5頁
第17、18行目(PT34係補正に基づく補正後の請求文第4頁第9、11行目)で第6
頁最終行(2)、第10頁第10行目、第10頁第23行目および第11頁第1、5行目
(PT34係補正に基づく補正後の請求文第5頁第2、7、11行目)、第20頁下から
5行目に「吸着材」とあるのを「吸着剤」と補正します。

b) 明細書第1頁下から2行目に「熱硬化性樹脂」とあるのを「熱硬化性
ゴム」と補正します。

c) 明細書第1頁最終行に「加硫」とあるのを「加硫剤」と補正します。

d) 明細書第3頁第7行目(PT34係補正に基づく請求文第2頁下から3行
目)に「1可塑性」とあるのを「熱可塑性」と補正します。

e) 明細書第4頁第17行目に「密着」とあるのを「密着材」と補正します。

f) 明細書第6頁第8行目に「EPDM系ゴム」とあるのを「EPDMをベースと
するゴム」と補正します。

g) 明細書第9頁第21、23行目、第10頁第1、3行目に「閉鎖物」とある
のを「閉鎖剤」と補正します。

h) 明細書第9頁第23行目に「禁止する」とあるのを「禁止する」と補正し
ます。

2) 請求の範囲を以下の通り補正します。

7. 添付書類の目録

請求の範囲

1頁

請求の範囲

1. 弁体(12)、ダイヤフラム開孔(17)を閉鎖する部を有する、エチレン・プロピレン・ジエンを含むダイヤフラム(16)及び、混合樹脂(52)及びケーシング開孔(18)を閉鎖する部を有するケーシング部材(14)を含んで成る、計量装置の既述エアロゾルを供給するための器具(13)であって、弁体(12)はダイヤフラム開孔(17)とケーシング開孔(18)とを貫通し且つダイヤフラム開孔(17)とケーシング部材(14)に係合してあり、ダイヤフラム(16)はケーシング部材(14)と対峙係合しており、ケーシング部材(14)は開孔部材(32)の中に、薬剤及び、1、1、2-トリフルオロエタン又は、1、1、2、3、3、3-ヘキサフルオロプロパンを含む既述エアロゾルを含んでおり、前記ダイヤフラムは既述エアロゾル混合物を吐出されたとき寸法変化に対し安定しており、更に、連続試験法による試験で300ms/年未満の漏洩率を達成することを特徴とする、既述エアロゾルを供給するための器具。
2. エチレン・プロピレン・ジエンがダイヤフラムの唯一のポリマー成分である、請求項1に記載の器具。
3. エチレン・プロピレン・ジエンが連続した熱可塑性母材に分散した粒子の形態で存在している、請求項1に記載の器具。
4. 熱可塑性母材がポリプロピレン又はポリエチレンである、請求項3に記載の器具。
5. ダイヤフラムが連続試験法による試験で300ms/年未満の漏洩率を達成する、請求項1に記載の器具。
6. タンクシール開孔(36)を閉鎖する部を有するタンクシール(34)、及び、入口端(38)、入口開孔(40)及び出口端(42)を有する所定容積の計量タンク(32)をさらに含んで成り、出口端(42)がダイヤフラム(16)と対峙係合しており、弁体(12)が入口開孔(40)とタンクシール開孔(36)とを貫通し且つタンクシール開孔(36)と両端可動に係合しており、タンクシール(34)が計量タンクの入口端(38)と対峙係合しており、弁体(12)は計量タンクの入口端(38)が開き且つ出口端(42)が開いている閉鎖位置と、計量タンクの入口端(38)が閉鎖的にシールされ且つ出口端(42)が開いている圧縮位置との間で移動可能である、請求項1に記載の器具。

移動可能である、請求項1に記載の器具。

7. 混合物は、エアロゾル原料として供給するために容積比の1、1、1、2、3、3、3-ヘキサフルオロプロパン、及び、既述のために所定数の治療に有効な粉状薬を供給するために十分な量の薬液を含む既述吸入混合物である、請求項1～6のいずれか1項に記載の器具。
8. 薬剤がアルブテロールサルフェートである、請求項1に記載の器具。
9. 薬剤がベタメタゾンジプロピオネイトである、請求項1に記載の器具。
10. 薬剤がビルブテロールマセチドである、請求項1に記載の器具。
11. 混合物が更に種々種々の薬液を含んで成る、請求項1または7に記載の器具。
12. 両端可動部材がエタノールである、請求項1に記載の器具。
13. 混合物が薬剤、薬剤剤及びエタノールからなる、請求項1～12のいずれか1項に記載の器具。
14. ダイヤフラムの寸法が約3mm以下でしか変化しないほどダイヤフラム材料が寸法安定性に対して安定している、請求項1～13のいずれか1項に記載の器具。
15. ダイヤフラムのシール位置が約75～約85である、請求項1～14のいずれか1項に記載の器具。
16. ダイヤフラムの圧縮永久歪率が約20未満である、請求項1～15のいずれか1項に記載の器具。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.